

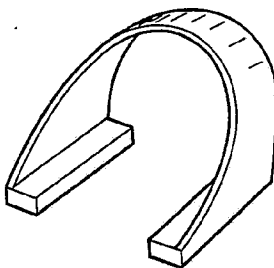


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|--|----|--|
| (51) 国際特許分類 5 A61L 29/00, 31/00 | A1 | (11) 国際公開番号 WO 93/05824 (43) 国際公開日 1993年4月1日 (01.04.1993) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP92/00749 (22) 国際出願日 1992年6月11日 (11.06.92) (30) 優先権データ 特願平3/249446 1991年9月27日 (27.09.91) JP 特願平3/298959 1991年11月14日 (14.11.91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) テルモ株式会社 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒151 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 石川健次 (ISHIKAWA, Kenji) [JP/JP] 〒259-01 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 渡辺望稔, 外 (WATANABE, Mochitoshi et al.) 〒101 東京都千代田区岩本町3丁目2番2号 千代田岩本ビル4階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 BE (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. | | |
| 添付公開書類 国際調査報告書 | | |

(54) Title : FLEXIBLE MEMBER FOR MEDICAL USE

(54) 発明の名称 医療用軟質部材



(57) Abstract

A flexible member for medical use which has such an excellent biodegradability that it can be decomposed in a short time without causing any environmental pollution when left standing in the natural environment by sterilizing after the use and burying in the land or discarding in the sea, and which is excellent also in processability, profitability, and compatibility with living organisms and ecosystem. It is produced by at least partially molding a material containing a resin composition mainly comprising a polyhydroxyalkanoate, a copolymer thereof or a mixture thereof and containing 0.01 to 60 wt% of a lipid compound.

(57) 要約

本発明は、優れた生分解性を有し、使用後滅菌処理して埋め立てや海中等に廃棄して自然環境中に放置することにより、短時間で分解して環境汚染等の原因とならず、しかも加工性、経済性、生態系および生体適合性等にも優れる医療用軟質部材を提供するものであり、ポリヒドロキシアルカノエート、あるいはその共重合体、またはこれらの混合物を主成分とし、かつ脂質化合物を0.01～60重量%を含有する樹脂組成物を含む材料から少なくとも一部が成型される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

| | | | | | |
|----|-----------|----|-------------|----|-----------|
| AT | オーストリア | FI | フィンランド | MR | モーリタニア |
| AU | オーストラリア | FR | フランス | MW | マラウイ |
| BB | バルバドス | GA | ガボン | NL | オランダ |
| BE | ベルギー | GB | イギリス | NO | ノルウェー |
| BF | ブルキナファソ | GN | ギニア | NZ | ニュージーランド |
| BG | ブルガリア | GR | ギリシャ | PL | ポーランド |
| BJ | ベナン | HU | ハンガリー | PT | ポルトガル |
| BR | ブラジル | IE | アイルランド | RO | ルーマニア |
| CA | カナダ | IT | イタリア | RU | ロシア連邦 |
| CF | 中央アフリカ共和国 | JP | 日本 | SD | スーダン |
| CG | コンゴ | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | SE | スウェーデン |
| CH | スイス | KR | 大韓民国 | SK | スロヴァキア共和国 |
| CI | コートジボワール | LI | リヒテンシュタイン | SN | セネガル |
| CM | カメルーン | LK | スリランカ | SU | ソヴィエト連邦 |
| CS | チェコスロヴァキア | LU | ルクセンブルグ | TD | チャド |
| CZ | チェッコ共和国 | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| DE | ドイツ | MG | マダガスカル | UA | ウクライナ |
| DK | デンマーク | ML | マリ | US | 米国 |
| ES | スペイン | MN | モンゴル | | |

明 細 書

発明の名称

医療用軟質部材

技術分野

- 5 本発明は、生分解性を有する上に、柔軟性、耐衝撃性、加工性等の点でも優れた物性を有する医療用軟質部材に関する。

背景技術

- 従来、医療用軟質材料としてはポリ塩化ビニルに可塑剤としてフタル酸系の化合物、例えばフタル酸ジオクチルやフタル酸
- 10 - 2 - エチルヘキシル等をポリ塩化ビニル 100 重量部に対して 10 ~ 100 重量部混合した材料や、エラストマーと呼ばれる樹脂、例えばスチレン-ブタジエーン-スチレン系の A B A 型ブロック共重合体やエチレン-プロピレン共重合体、あるいは
- ポリエステルエラストマー、ポリウレタンエラストマーを主成
- 15 分とする材料、さらにはエチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-アクリル酸エチル共重合体といった軟質樹脂が使用されている。

このような材料から形成される医療用軟質部材、例えば血液バッグ、チューブ、カテーテル等は、多くのものが使い捨てであり、それぞれに応じた用途に使用された後は、廃棄物として処理される。ところが、前述の医療用軟質材料は自然分解することがなく、長い年月に亘って崩壊せずに原形のまま残ってしまうため、環境汚染等の各種の社会問題を引起こしているのは周知の事実である。

このような各種の問題に対し、近年では自然界に廃棄・放置することにより自然界の生態系により分解される高分子材料、
10 いわゆる生分解性材料が広く研究され、注目されている。

このような生分解性材料として、コーンスターチをポリプロピレン、ポリエチレン等に混入することにより形態崩壊を目的とした高分子材料が知られているが、これは経時と共に形が崩壊するだけであり、ポリプロピレン、ポリエチレンといった高
15 分子主鎖の分解は伴わないので、本質的な意味で生分解される材料とは言い難い。

また、生分解性材料としてはある種の微生物が作り出す、あるいは化学合成によるポリ（3-ヒドロキシブチレート）、あるいはそれを主成分とした共重合体が知られている。ポリ（3
20 -ヒドロキシブチレート）は自然環境中に放置することにより

良好に分解されることが確認され、また、優れた生体適合性も有することから、医療用途等の多方面への応用が期待されていた。

しかしながら、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）は固く脆い性質を有するため、耐衝撃性に劣る等の物性上の問題があり、また、熱可塑性は有するものの、その融点付近でも熱分解が始まってしまうため、加工性が悪く、幅広く用途展開するには至らなかった。

一方、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）の物性を変える試みとしては、特開昭 63-269989 号公報等の開示される D-（-）3-ヒドロキシブチレートと D-（-）3-ヒドロキシバリレートとを繰り返し単位とする共重合体が知られている。この共重合体は融点の低下、柔軟性等の点では良好な効果は得られるものの、発酵合成過程で特殊な基質が必要であり、また生産性も低いため、高価になってしまい汎用材料としては問題を有する。

さらに、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）と他の樹脂材料、例えばポリエチレンオキサイド、エチレンプロピレンゴム、ポリ酢酸ビニル等を混合することにより、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）を改質する試みも成されてはいるが、いず

れの方法でも得られた樹脂組成物の安定性、経済性、加工性等に問題を残し、特に安全性、衛生性等の点で要求が厳しい医療用途への適用は困難である。

発明の開示

- 5 本発明の目的は、前記従来技術の問題点を解決することにより、所定の樹脂組成物を材料として用いることにより、優れた生分解性を有し、使用後滅菌処理して埋め立てや海中等に廃棄して自然環境中に放置することにより、短時間で分解して環境汚染等の原因とならず、しかも加工性、経済性、生態系および
- 10 生体適合性等にも優れる医療用軟質部材を提供することにある。

このような目的は、以下の本発明により達成される。

- 即ち、本発明は、ポリヒドロキシアлкаノエート、あるいはその共重合体、またはこれらの混合物を主成分とし、かつ脂質
- 15 化合物を0.01～60重量%を含有する樹脂組成物を含む材料から少なくとも一部が成型されることを特徴とする医療用軟質部材を提供する。

前記ポリヒドロキシアлкаノエートが、ポリ(3-ヒドロキシアлкаノエート)、ポリ(4-ヒドロキシアлкаノエー

ト)、ポリ(5-ヒドロキシアリカノエート)から選ばれてなる1以上であるのが好ましい。

前記医療用軟質部材は筒状の形状を有するのが好ましく、具体的には、輸液セット、輸血セット、血液回路、カテーテルの
5 いずれかの、少なくとも一部を構成するのが好ましい。

前記医療用軟質部材は袋状形状を有するのが好ましく、具体的には、前記袋状物が血液バッグ、輸液バッグ、透析液バッグ、経腸栄養剤バッグのいずれかであるのが好ましい。

前記医療用軟質部材は、糸状、織布状、および不織布状の
10 いずれかの形状を有するのが好ましく、具体的には、縫合糸、メッシュ、パッチ、プレジエット、補綴材、癒着防止材のいずれかであるのが好ましい。

前記医療用軟質部材は、ステープル、クリップのいずれかであるのが好ましい。

15 図面の簡単な説明

第1図は、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)の数平均分子量と γ 線照射線量の関係を示す図である。

第2図は、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)の数平均分子量と熱処理時間の関係を示す図である。

第3図は、本発明の医療用軟質材料にかかるステーブルの一例を示す概略図である。

第4図は、本発明の医療用軟質材料にかかる軟質チューブを適用する輸液セットの一例を示す概略図である。

5 第5図は、本発明の医療用軟質材料にかかる軟質バッグの一例を示す概略図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の医療用軟質部材について詳細に説明する。

本発明の医療用軟質部材は、輸血バッグ、輸液バッグ、透析
10 液バッグ、経腸栄養剤バッグ等や、これらに接続される各種の
チューブ、分岐管、さらにはカテーテル等、従来、前述のよう
なポリ塩化ビニルにフタル酸ジオクチル等を添加した軟質材料
等で形成されていた各種の医療用軟質部材や、縫合糸、メッ
15 シュ、パッチ、プレジェット、補綴材等の糸状、織布状、不織
布状物によって形成される各種の医療用軟質部材、さらにはス
テーブルやクリップのように脆くなく、かつ柔軟性が必要な成
形物である医療用軟質部材のうち、特に使い捨ての各種の医療
用軟質部材であって、ポリヒドロキシアルカノエート、あるい
はその共重合体、またはこれらの混合物を主成分とし、かつ脂

質化合物を0.01～60重量%を含有する樹脂組成物、この樹脂組成物に他の樹脂を混合した複合材、前記樹脂組成物と他の樹脂材料とからなる加工材等によって、その少なくとも一部を形成してなるものである。

- 5 このような本発明の医療用軟質部材は、良好な生産性、柔軟性、耐衝撃性、加工性、経済性、生態系および生体適合性などと、優れた生分解性とを有し、安価で、かつ廃棄等によって環境汚染を引き起こすことがない。

本発明の医療用軟質部材は、基本的にポリヒドロキシアルカ
10 ノエート、あるいはその共重合体、またはこれらの混合物を主成分とし、かつ脂質化合物を0.01～60重量%含有する、良好な生分解性をもつ樹脂組成物より形成される。

適用可能なポリヒドロキシアルカノエートとしては、ヒドロ
キシアルカノエートくり返し単位としての炭素数が3～12程
15 度のものが例示され、具体的には、ポリ(3-ヒドロキシプロ
ピオネート)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)、ポリ(3-
ヒドロキシバリレート)、ポリ(3-ヒドロキシオクタ
ノエート)等のポリ(3-ヒドロキシアルカノエート)類、ポリ
(4-ヒドロキシブチレート)、ポリ(4-ヒドロキシバリ
20 レート)等のポリ(4-ヒドロキシアルカノエート)類、ポリ

(5-ヒドロキシバリレート)等のポリ(5-ヒドロキシアルカノエート)類、等が好適に適用される。

中でも特に、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)は好適に適用される。

- 5 本発明においては、ポリヒドロキシアルカノエート単体のみならず、その共重合体も好適に適用される。

ポリヒドロキシアルカノエートの共重合体としては、3-ヒドロキシブチレートと炭素数3~12のその他のヒドロキシアルカノエートとの共重合体が例示され、具体的には、(3-ヒ
10 ドロキシブチレート) - (3-ヒドロキシプロピオネート) コポリマー、(3-ヒドロキシブチレート) - (3-ヒドロキシプロピオネート) - (4-ヒドロキシブチレート) コポリマー、(3-ヒドロキシブチレート) - (3-ヒドロキシバリ
レート) コポリマー、(3-ヒドロキシブチレート) - (3-
15 ヒドロキシバリレート) - (3-ヒドロキシヘキサノエート)
- (3-ヒドロキシヘプタノエート) コポリマー、(3-ヒドロキシブチレート) - (3-ヒドロキシバリレート) - (3-
ヒドロキシヘキサノエート) - (3-ヒドロキシヘプタノエ
ト) - (3-ヒドロキシオクタノエート) コポリマー、(3-
20 ヒドロキシブチレート) - (3-ヒドロキシヘキサノエート)

－（３－ヒドロキシオクタノエート）コポリマー、（３－ヒドロキシオクタノエート）－（３－ヒドロキシラウレート）コポリマー、（３－ヒドロキシブチレート）－（４－ヒドロキシジブチレート）コポリマー、（３－ヒドロキシブチレート）－
5 （４－ヒドロキシバリレート）コポリマー、（３－ヒドロキシブチレート）－（５－ヒドロキシバリレート）コポリマー等が好適に例示されるが、特にこれらに限定されるものではない。

さらに、本発明においては、前述したポリヒドロキシアルカ
10 ノエートの混合物、または前述の共重合体の混合物、さらには両者の混合物も好適に適用可能である。

これらのポリヒドロキシアルカノエートやその共重合体は、周知の如く各種の微生物によって産出されるものであるが、本発明においては、そのいずれによって産出されたものであつて
15 もよい。

あるいは、化学合成によって得られたものであつてもよい。

ポリヒドロキシアルカノエートを産出する微生物としては、例えばアシネトバクター[Acinetobacter]、アクチノマイセト
20 ス（放射菌）[Actinomycetes]、アルカリゲネス[Alcaligen

es] 、アファノシセ [Aphanothece] 、アクアスピリラム [Aquas
pirillum] 、アゾスピリラム [Azospirillum]、アゾトバクター
[Azotobacter] 、バチルス [Bacillus]、ベギアトア [Beggiat
oa] 、ベイエリンキア [Beijerinckia]、コーロバクター [Caulo
5 bacter] 、クロロフレクス [Chlorofrexeus] 、クロログロエア
[Chlorogloea] 、クロマチウム [Chromatium]、クロモバク
テリウム [Chromobacterium] 、クロストリジウム [Clostridi
um] 、デルキシア [Derxia]、エクトチオリュードスピラ [Ectot
hiorhodospira]、エシェリキア [Echerichia]、フェロバチルス
10 [Ferrobacillus] 、ガンフォスファエリア [Gamphosphaeria]、
ヘモフィルス [Haemophilus] 、ハロバクテリウム [Halobacteri
um] 、ハイフォミクロビウム [Hyphomicrobium]、ランプロサイ
ティス [Lamprocystis]、ランプロペディア [Lampropedia] 、レ
プトスリックス [Leptothrix]、メチロバクテリウム [Methyloba
15 cterium]、メチロサイスティス [Methylocystis] 、ミクロコッ
カス [Micrococcus] 、ミクロコレアス [Microcoleus] 、ミクロ
サイスティス [Microcystis] 、モラクセラ [Moraxella] 、マイ
コプラナ [Mycoplana] 、ニトロバクター [Nitrobacter] 、ニト
ロコッカス [Nitrococcus] 、ノカルジア [Nocardia]、オシアノ
20 スピリルム [Oceanospirillum] 、パラコッカス [Paracoccus]、

フォトバクテリウム [Photobacterium]、シュードモナス [Pseudomonas]、リゾビウム [Rhizobium]、ロドバクダー [Rhodobacter]、ロドスピリルム [Rhodospirillum]、スフェロチルス [Sphaerotilus]、スピリルム [Spirillum]、スピルリナ [Spirulina]、ストレプトマイセス [Streptomyces]、シントロフォモナス [Syntrophomonas]、チオバシラス [Thiobacillus]、チオカプサ [Thiocapsa]、チオサイスティス [Thiocystis]、チオディクティオン [Thiodictyon]、チオペディア [Thiopedia]、チオスフェラ [Thiosphaera]、ビブリオ [Vibrio]、サントバクター [Xanthobacter]、ズーグロエア [Zoogloea]等の菌種に属する種々の細菌が例示される。

このように発酵合成されたポリヒドロキシアルカノエート、およびその共重合体の数平均分子量 M_n は、通常 3,000 ~ 3,000,000 程度のものである。また、発酵合成された後、例えば加熱処理あるいは γ 線処理などの後処理によって分子量を低下、例えば 3,000 ~ 10,000 程度としたものも好適に用いることができる。

ここで、数平均分子量が 10,000 ~ 200,000、好ましくは 30,000 ~ 100,000 の 3-ヒドロキシアルカノエートおよび/または 4-ヒドロキシアルカノエート (β -あるいは γ -ヒドロ

キシアルカノエート)を主成分とすることにより、生体内での加水分解による機械的強度や材料自体の消滅に数カ月から数年とすることができ、縫合糸、補綴材、癒着防止材等、長期にわたって作用を持続する必要がある生体内埋め込み用の医療用軟質部材として好適に用いることができる。

生体内埋込材料として使用する際に、その数平均分子量が200,000超であると、生体内で起こる加水分解による機械的物性の低下までに時間がかかり医療用埋込材料として利用している間に事実上の分解が不十分である。また、10,000未満であると埋込材料としての強度が失なわれてしまうからである。

分子量の調整は、例えば加熱処理あるいは γ 線処理などの後処理によって行うことができる。

ポリヒドロキシアルカノエート類は電離放射線照射、特に γ 線によって分子量低下が起きる。第1図にポリ(β -ヒドロキシアルカノエート)の一種であるポリ(3-ヒドロキシブチレート)にコバルト60を線源とする γ 線を照射したときの数平均分子量の変化を示した。これによると γ 線照射前に275,000であった数平均分子量が照射線量の増加とともに減少し、10 Mrad照射によって20,000まで、1/10以下まで低下することがわかる。この関係を用いれば、処理前の数平均

分子量がいくつであっても γ 線の照射線量を制御することによって、任意の分子量のものに分子量を低下させることができることがわかる。

また、同じくポリ(3-ヒドロキシブチレート)は、180
5 °Cに融点があるが、約160°Cを越える温度では分子量の低下を伴う熱分解が起こる。第2図に熱処理時間とポリ(3-ヒドロキシブチレート)の数平均分子量の関係を示した。これによると、175°C、20分間処理すると数平均分子量は約1/4に低下し、さらに190°C、1分間処理すると約1/2
10 に低下することがわかる。

また、ここには結果を示していないが、3-ヒドロキシブチレート・3-ヒドロキシバリレート共重合体や3-ヒドロキシブチレート・4-ヒドロキシブチレート共重合体などに於いても同様の結果が得られている。

15 熱処理方法によっても、 γ 線照射と同様に任意の分子量に制御して低下させることが可能である。但し、いずれの場合に於いても分子量を増加させることは不可能である。これらの方法以外にも硫酸、塩酸、次亜鉛素酸、過塩素酸などの酸溶液中
や、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ溶液中
20 でポリ(3-または4-ヒドロキシアルカノエート)を処理す

ることにより分子量低下が起こり、その結果処理条件を適切に選択することによって任意の数平均分子量にすなわち任意の生体内分解時間が得られるように制御することができる。

以下、いくつかの実験例を示す。

5 (実験例 1)

Aldrich 社から購入したポリ(3-ヒドロキシブチレート)
(数平均分子量 $M_n = 275,000$) 0.6 g をクロロホルム (和光
純薬(株)製特級) 30 ml に完全に溶解し、ガラスシャーレ上で
クロロホルムを蒸発させることによって厚み 50 ~ 70 μm の
10 フィルムを得た。このフィルムにコバルト 60 を線源とする γ
線を 1 Mrad 照射した。その結果、数平均分子量は 100,000
になった。数平均分子量は(株)津製作所製液体クロマトグラ
フィー LC-6A に昭和電工(株)製カラム Shodex
GPC-80M をとりつけ、検出部に示差屈折計を、溶媒にク
15 ロロホルムを用いて、ポリスチレンを標準にして測定した。

(実験例 2)

酵母エキス (DIFCO 社製) 1 g、ポリペプトン (日本製
薬(株)製) 1 g、肉エキス (極東製薬工業(株)製) 0.5 g、硫酸
アンモニウム (和光純薬社製) 0.5 g を 100 ml の蒸留水
20 に溶解した培地を 500 ml 坂口フラスコに入れ水素細菌ア

ルカリジェネス ユートロファス (Alcaligenes eutrophus)
H 1 6 (A T C C 1 7 6 9 9) の種菌を接種し、綿栓をして
3 0 °C で振とうしながら 2 日間培養した。坂口フラスコ 1 0
本分の増殖した菌を 6 0 0 0 r p m 1 5 分の条件で遠心分離
5 して集めた。また、1 リットル中に 0 . 5 M リン酸二水素カ
リウム 1 4 . 0 m l と 0 . 2 5 M リン酸一水素二ナトリウム
1 2 4 . 0 m l とを含む p H 7 . 5 のリン酸緩衝液に、2 0
w t / V % 硫酸マグネシウム 1 . 0 m l と表 1 に示すミネラル
溶液 1 . 0 m l とフルクトース (関東化学(株)) 2 0 g とを加
10 え、培地を作製した。この培地を 2 . 6 l ジャーファーマン
ター (株) 丸菱バイオエンジ製) に入れ、また先に集めた菌体を
移し、3 0 °C、攪拌羽根回転数 5 0 0 r p m、通気量 1 m l / m i n
条件で 4 8 時間培養した。培養終了後、6 0 0 0 r p m で 1 5
分間遠心分離を行なって集菌し、水で洗浄後凍結乾燥した。得
15 られた乾燥菌体 1 1 . 2 g を 2 リットルのクロロホルムに入れ
室温で 2 4 時間攪拌してポリマーを抽出した。抽出液を濾過し
て不溶菌体成分を除去した後、約 1 0 倍量の n - ヘキサン (和
光純薬(株)製 試薬 1 級) に滴下してポリマーを析出させた。こ
のポリマーはポリ (3 - ヒドロキシブチレート) であることを
20 ¹H - N M R (日本電子(株)製 核磁気共鳴スペクトル測定装置

EX-90) で測定して確認した。またゲルクロマトグラフィによる数平均分子量を測定したところ775,000であった。これにコバルト60を線源とする γ 線を10Mrad照射したところ数平均分子量は80,000になった。

表 1

| ミネラル溶液組成 (0.1N HCl 1リットル中) | | | |
|----------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| CoCl ₂ | 119.0mg | NiCl ₂ ·6H ₂ O | 118.0mg |
| FeCl ₃ | 9.7g | CrCl ₃ | 62.2mg |
| CaCl ₂ | 7.8g | CuSO ₄ ·5H ₂ O | 156.4mg |

(実験例3)

実験例2で合成したポリ(3-ヒドロキシブチレート)を190℃のオーブンに10分間放置して熱処理を行なった。その結果数平均分子量は120,000になった。

(実験例4)

実験例2のフルクトースの代わりに4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム(Aldrich社製)を用いた以外実験例2と同様にした結果、3-ヒドロキシブチレート・4-ヒドロキシブチレート共重合体(4-ヒドロキシブチレート単位20モル%)が1.2g、数平均分子量の467,000のものが得られた。これを次亜塩素酸ナトリウム水溶液(和光純薬(株)製)を1容、蒸留水を1容

の溶液 100 ml に入れ、50℃で2時間処理した結果、数平均分子量は182,000 となった。

(実験例5)

実験例2のフルクトースの代わりに吉草酸(和光純薬(株)製1級)を用いる以外は実験例2と同様にした結果、3-ヒドロキシブチレート・3-ヒドロキシバリレート共重合体(3-ヒドロキシバリレート単位63モル%)が3.8g、数平均分子量225,000のものが得られた。これにコバルト60を線源とする γ 線を3Mrad照射したところ数平均分子量は50,000になった。

実験例の結果をまとめて表2に示した。

表 2

| | ポリマー構造 | 処理前分子量 | 処理方法 | 処理後分子量 |
|-------|-------------------------------|---------|------------------------|---------|
| 実施例 1 | ポリ (3-ヒドロキシブチレート) | 275,000 | γ線 1Mrad | 100,000 |
| 実施例 2 | ポリ (3-ヒドロキシブチレート) | 775,000 | γ線 10Mrad | 80,000 |
| 実施例 3 | ポリ (3-ヒドロキシブチレート) | 775,000 | 190°C 10分間 | 120,000 |
| 実施例 4 | 3-ヒドロキシブチレート・4-ヒドロキシブチレート共重合体 | 467,000 | 次亜塩素酸ナトリウム 50°C 2時間 | 182,000 |
| 実施例 5 | 3-ヒドロキシブチレート・3-ヒドロキシバリレート共重合体 | 225,000 | γ線 3Mrad | 50,000 |

(実験例 6)

実験例 1 ~ 5 で得られたポリマーを厚み約 $50 \mu\text{m}$ 、 1×1
cm のフィルムに溶媒キャスト法で成形し、エチレンオキサイ
ドガス滅菌をしたのち、ラット背中皮下に埋入し、1 年後にと
り出し観察した。

1 年間の埋入ではフィルムの機械的強度の低下は認められな
かったが、数平均分子量の低下は起っており、そのデータより
機械的強度低下までの期間を推定し、表 3 に示した。

(比較実験例 7)

10 実験例 2 で合成したポリ (3-ヒドロキシブチレート) に γ
線を照射しないものを実験例 6 と同様にラット背中皮下に埋入
した。1 年後の分子量および機械的強度低下までの予測時間を
表 3 に示した。これによると分子量の低下はみられるものの、
機械的強度が低下するまでの期間が 20 年と長すぎ、材料破片
15 が完全になくなる (水に可溶化する) までには 50 年ぐらいか
かると思われ、実質的な生体内分解性材料とはいえないことが
わかる。

(比較実験例 8)

ポリ乳酸 (ポリサイエンス社から購入、数平均分子量 $M_n =$
20 100,000) を実験例 6 と同様にラット背中皮下に埋入した。1 年

後に観察したところ、全て分解され、痕跡すら残っていなかった。おそらく数日で機械的物性は低下したものと考えられるが、分解までの期間が早すぎる。

(比較実験例 9)

実験例 1 で γ 線処理をしない数平均分子量が 275,000 のポリ(3-ヒドロキシブチレート)を実験例 6 と同様にラット背中皮下に埋入した。1 年後の分子量および機械的強度低下までの予測時間を表 3 に示した。機械的強度の低下までに 5 年かかり、実用的にはやや長い。さらにこの材料が破片もなく完全になる(水に可溶となる)までには 10 数年～数十年がかかり使用上問題が多い。

表 3

| | 埋入前 分子量 | 1 年後の 分子量 | 機械的強度低下 までの予想時間 |
|---------|------------|--------------|--------------------|
| 実験例 1 | 100,000 | 70,000 | 1.5 年 |
| 実験例 2 | 80,000 | 68,000 | 1.5 年 |
| 実験例 3 | 120,000 | 97,000 | 3 年 |
| 実験例 4 | 182,000 | 100,000 | 2 年 |
| 実験例 5 | 50,000 | 48,000 | 3 年 |
| 比較実験例 7 | 775,000 | 563,000 | 20 年 |
| 比較実験例 8 | 100,000 | 不明 | 数日 |
| 比較実験例 9 | 275,000 | 221,000 | 5 年 |

(実験例 10)

実験例 1 で処理したポリ (3-ヒドロキシブチレート) (数
平均分子量 100,000) 30 g にグリセロールトリブチレート
(東京化成工業(株)製) 9 g を 300 ml のクロロホルム (和光
5 純薬(株)製一級) 中で溶解混合したのち、溶媒を留去してポリ
(3-ヒドロキシブチレート) とグリセロールトリブチレー
トの混合物を得た。これをはさみで細かくしてペレット化し
た。

このペレットを小型少量押出し機 (オオバ製作所製) でシリ
10 ンダー部分の温度 178℃、ダイ温度 176℃の成形温度で、
内径 0.5 mm ϕ のノズルから押出し、糸形状のものを得た。
これをただちに液体窒素で急冷した。その後、室温 (約 29
℃) で破断する直前まで延伸処理装置でゆっくり (手動で)
10 倍以上延伸した。そして、60℃のオーブンに 3 時間入れ
15 て熱処理を行なった。その結果外径 0.10 mm のしなやかな
糸が得られた。その糸を EOG で滅菌した後、協和時計工業(株)
製ベアー縫合針 (丸針、強彎、0 号) にとりつけ、ラットの背
中皮膚の縫合に使用し、さらに 2 週間後に抜糸を行なったが特
に問題はなかった。

(実験例 1 1)

実験例 1 の処理前のポリ (3-ヒドロキシブチレート) (数平均分子量 = 275,000) を用いる以外は実験例 6 と同様にして
5 外径 0.10 mm の糸を得た。これに γ 線を 1 Mrad 照射した。これを実験例 6 と同様にしてラットの背中被覆の縫合に使用し、さらに 2 週間後に抜糸を行なったが特に問題はなかった。なお滅菌後の数平均分子量は 100,000 であった。

(実験例 1 2)

実験例 6 同様の材料で同様に成形し、延伸条件を若干変える
10 ことで外径 0.08 mm の糸を得た。そしてベアー縫合針 (丸針・強彎・00号) にとりつけ、雑種成犬 (体重約 12 kg) の腸の縫合に用いたが特に問題はなかった。約 1 年後に再び開腹してみたところ縫合は成功しており、糸も残存していた。

(実験例 1 3)

15 実験例 5 で処理した 3-ヒドロキシブチレート・3-ヒドロキシバリレート共重合体 (数平均分子量 50,000) を用いて実験例 6 と同様にして糸を得た。さらに同様に縫合針にとりつけてラット背中皮膚を縫合したが、特に問題はなかった。

(実験例 1 4)

20 実験例 4 で処理した 3-ヒドロキシブチレート・4-ヒドロ

キシブチレート共重合体（数平均分子量182,000）をクロロホルムを用いて溶媒キャスト法で厚み0.3mmのフィルムに成形した。それを30mm×30mmに切りだし、ラットの腹腔内の皮膚の傷口と腸の間に挿入して癒着防止膜としての機能を
5 観察した。1ヵ月後に観察したところ傷口はほぼ完治しており、なおかつ傷口と内部臓器の癒着もみられなかった。フィルムはほぼ原形のまま残存していた。

（実験例15）

ダイを径0.3mmの6穴のマルチホールのものに変更
10 した押出し機より成形した以外は実験例6と同様にして外径0.01～0.03mmφの糸を得た。これを1gにとって内径0.8cmの試験管に入れ、上からガラス棒で押しつけるようにしてフェルトをつくった。これをラット腹腔内の臓器へ接触するかたちで挿入したが、1ヵ月間特に問題は起きなかつ
15 た。

実験例10～15はラット等の*in vivo*で実施したものであったが1年以下の期間では分解が認められなかった。しかし、更に年月を経るとそれらの機械的強度が失われ、さらにその後あとかたもなくなっていくものと考えられる。

本発明の医療用軟質部材に適用される樹脂組成物は、このようなポリヒドロキシアлкаノエート、あるいはその共重合体を主成分として、かつ脂質化合物を0.01～60重量%を含有するものである。

- 5 本発明の樹脂組成物に用いられるポリヒドロキシアлкаノエートに配合される脂質化合物としては、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、モノカルボン酸エステル、ジカルボン酸モノエステル、ジカルボン酸ジエステル、ジアルコールモノエステル、ジアルコールジエステル、トリカルボン酸モノ
10 ノエステル、トリカルボン酸ジエステル、トリカルボン酸トリエステル等の1以上が例示される。

- 具体的には、モノグリセリドとしては、グリセロールモノアセテート、グリセロールモノプロピオネート、グリセロールモノブチレート、グリセロールモノカプロエート、グリセロール
15 モノラウレート、グリセロールモノミリスエート、グリセロールモノパルミテート、グリセロールモノステアレート等が；

- ジグリセリドとしては、グリセロールジアセテート、グリセロールジプロピオネート、グリセロールジブチレート、グリセロールジカプロエート、グリセロールジラウレート、グリセ
20 ロールジミリスエート、グリセロールジパルミテート、グリセ

ロールジステアレート等が；

トリグリセリドとしては、グリセロールトリアセテート、グリセロールトリプロピオネート、グリセロールトリブチレート、グリセロールトリカプロエート、グリセロールトリラウレート、グリセロールトリパルミテート、グリセロールトリミリステート、グリセロールトリステアレート等が；各種好適に例示される。

さらに、カルボン酸エステル類としては、炭素数 2 ～ 30 のカルボン酸と炭素数 2 ～ 30 のアルキルアルコールとからなるエステルが挙げられ、具体的には、飽和ないし不飽和のモノカルボン酸エステルとしては酢酸 - n - アミル、プロピオン酸エチル、カブロン酸メチル、クロトン酸エチル、オレイン酸 - n - ブチル等が；

飽和ないし不飽和のジカルボン酸モノエステルとしては、セバシン酸モノメチル、マレイン酸モノ - n - ブチル、テレフタル酸モノエチル等が；

飽和ないし不飽和のジカルボン酸ジエステルとしては、セバシン酸ジメチル、テレフタル酸ジメチル、フタル酸ジ (2 - エチルヘキシル)、フタル酸ジ - n - オクチル等が；

トリカルボン酸モノエステルとしては、トリメリト酸モノメ

チル、トリメリト酸モノー n -ブチル等が；

トリカルボン酸ジエステルとしては、トリメリト酸ジメチル、トリメリト酸ジブチル等が；

トリカルボン酸トリエステルとしては、トリメリト酸トリメ
5 チル、トリメリト酸トリブチル等が；

ジアルコールモノエステルとしては、エチレングリコールモノステアレート、プロピレングリコールモノステアレート等
が；

ジアルコールジエステルとしては、エチレングリコールジス
10 テアレート、プロピレングリコールジステアレート等が；それ
ぞれ好適に例示される。

なお、これらの脂質化合物は、常温において液状であっても
固形状であってもよい。

本発明の医療用軟質部材に適用される樹脂組成物において、
15 これらの脂質化合物はポリヒドロキシアルカノエートに対して
一種の可塑性ないし柔軟性付与剤として働く。また、これらの
脂質化合物は、混合することによってポリヒドロキシアルカノ
エートの融点を低下させる効果を有するものもある。そのた
め、熱加工温度を下げる事が可能となり、無用の熱分解をさ
20 けること、すなわち加工性の向上がみられる。しかも、これら

の脂質化合物は一般的に安価であるので、経済的にも有利である。

樹脂組成物におけるこのような脂質化合物の含有量は 0.01～60重量%、好ましくは1～40重量%である。脂
5 質化合物の含有量が0.01重量%未満では、ポリヒドロキシ
アルカノエートの物性を改善する効果が十分には得られず、ま
た、60重量%を越えて含有されると、脂質化合物が相分離等
を生じ、得られた医療用軟質部材の物性の低下等を生じてしま
う。

10 ポリヒドロキシアルカノエートとこれらの脂質化合物との混
合方法は、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエ
タン、ジオキサン等の適当な溶媒に両者を溶解して混合し、そ
の後溶媒を蒸発する方法、ミキシングロールあるいは押出機を
用いて加熱しながら脂質化合物を混合する方法等が適用可能で
15 ある。

なお、本発明の医療用軟質部材に適用されるこのような樹脂
組成物については、本出願人による特願平2-76585号明
細書に詳述されている。

本発明の医療用軟質部材においては、このような樹脂組成物
20 に他の樹脂を混合した複合材も好適に適用される。

混合可能な樹脂としては特に限定はなく、所望する特性に応じて公知の各種の樹脂が適用可能であるが、具体的には、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、アイオノマー、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸エステル、
5 ポリメタクリル酸、ポリメタクリル酸エステル、ポリビニルアルコール、ポリスチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ナイロン、ポリカーボネート、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、フッ素樹脂、およびこれらの共重合体等が好
10 適に例示される。

ここで、前述の樹脂組成物に混合する樹脂は、所望する特性に応じて適宜選択されるものであるが、例えばポリエチレンテレフタレートを混合することにより、機械的耐久性を付与することができ、フッ素樹脂を添加することにより、表面の撥水性
15 等を付与することができる。

なお、前述の樹脂組成物にこのような樹脂を混合した複合材を適用する場合、複合材における樹脂の含有量は特に限定はしないが、通常1～70 wt%程度である。

また、このような各種の樹脂のほかにも、必要に応じて、各種の充填剤、染料、顔料、滑剤、酸化防止剤、安定剤等を混合
20

してもよい。

なお、前述の樹脂組成物とこれらの樹脂とを混合して複合材とする方法には特に限定はなく、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ジオキサン等の適当な溶媒に両者を溶解して混合し、その後溶媒を蒸発する方法、ミキシングロールあるいは押出機を用いて加熱しながら混合する方法、等が適用可能である。

本発明の医療用軟質部材は、前述のような生分解性を有する樹脂組成物、あるいはこれと各種の樹脂との複合材（以下、これらを生分解性材料とする）より少なくとも一部が成型されてなるものである。

適用可能な医療用部材には全く限定はなく、従来、ポリ塩化ビニルに可塑剤としてフタル酸系の化合物を添加した材料、各種のエラストマー、ゴム、その他の樹脂等の軟質材料で形成されていた各種の医療用軟質部材がいずれも適応対象となる。

従って、その形状にも全く限定はなく、チューブを含む筒状体、袋体、箱体、柱状体、錐状体、フィルム状物、シート状物、糸状、織布あるいは不織布、その他各種の成形物のような不定形状等、いずれの形状であってもよい。

適用される医療用部材としては、具体的には輸血セット、輸

液セット、血液回路等におけるチューブ、連結チューブ、連結管（コネクタ）、分岐管、点滴筒、タコ管、活栓等；

血液バッグ、輸液バッグ、導尿バッグ、透析液バッグ、経腸栄養剤バッグ等の各種の液体用バッグ；

- 5 尿管、胃管等の各種カテーテルあるいはバルーンカテーテル；

縫合糸、メッシュ、パッチ、プレジェット、癒着防止膜、補綴材等の糸状、布あるいはシート状物；

ステープル、クリップ等の各種の成形体；

- 10 等が好適に例示される。

また、本発明の医療用軟質部材は良好な生分解性を有するので、中でも特に使い捨て（ディスポーザブル）の医療用部材には好適に適用される。

- 15 なお、本発明の医療用軟質部材は、全体を前述の生分解性材料で形成する必要はなく、一部をこれらの生分解性材料、例えばバルーンカテーテルのバルーンあるいは管状部のみを前記生分解性材料で形成し、他の部分を通常の樹脂で成型してもよく、また、液体用バッグの本体を前記生分解性材料で形成し、その他の連結部分等を通常の樹脂で成型してもよい。

- 20 さらに、前記生分解性材料と通常の樹脂とを積層した積層材

によって形成されたものであってもよい。

本発明の医療用軟質部材に適用される生分解性材料は熱可塑性を有する。従って、本発明のチューブ状、バッグ等の医療用軟質部材の成型方法としては、通常の樹脂加工法が各種適用可能であり、押出成型、射出成型、真空成型、プレス成型等、形状や用途、あるいは使用設備に応じた方法を適宜選択すればよく、例えば、射出成形等の方法によって第3図に示されるようなステープル状等とすることもできる。

また、本発明の医療用軟質部材に適用される生分解性材料を糸状に成形する方法としては、通常の熱可塑性樹脂を糸状に成形する方法が各種適用可能である。例えば、使用する生分解性材料の融点以上5～20℃程度に加熱したシリンダー部およびダイ部を有する押出し成形機で、モノフィラメント状あるいはマルチフィラメント状に成形することができる。

なお、このようにして成形された本発明の医療用軟質部材にかかる糸状物は、縫合糸等に適用した場合には十分な強度を有さない場合があるので、延伸配向処理を施すのが好ましい。

延伸配向処理の方法としては、例えば、前述のようにして成形した本発明の無定形（アモルファス）状態の糸状体を、ガラス転移温度（ T_g ）と融点（ T_m ）との間の温度で軸方向に延

伸して配向化させ、さらに結晶化させることにより、強度を向上する方法等が例示される。

得られた糸状物を用いて、編糸、織布あるいは不織布等の布状物等とする方法には特に限定はなく、編機や織機を用いる方法等、公知の方法がいずれも適用可能であり、縫合糸、メッシュ、パッチ、プレジェット等を容易に作製することができる。

生分解性材料を糸状に成形する方法としては、上述の方法以外にも、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の適用する生分解性材料を溶解可能な溶剤に溶解して2~5%程度の濃度の溶液とし、エタノール、メタノール、n-ヘキサン等の貧溶媒中に注射器等のノズル状のものより押出し、樹脂を凝固させて糸状に成形する、いわゆる湿式紡糸による方法も好適に適用される。

さらに、前述のようにクロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等に溶解可能であるので、キャスト法等によりシート状あるいはフィルム状に成形することもでき、癒着紡糸膜等とすることもできる。

さらに、各種の樹脂と積層材としたい場合には、前記溶媒に溶解し、ディップコート、ロールコート等による加工方法も好

適に適用することができる。

以下に、前記の樹脂組成物を用いて本発明の医療用軟質部材を作製する方法の具体例について簡単に説明する。

(1) 縫合糸の成形法について

- 5 本発明に用いられる樹脂組成物は、融点をもつので押出し成形のような熱成形することができる。たとえば小型少量押出成形機（オオバ製作所製）にモノホールのダイをつけたもので、融点プラス5～20℃の成形温度でモノフィラメント状に成形
- 10 することができる。また、モノホールのダイの代わりに6つ程度の穴のあいたマルチホールのダイをつけて、マルチフィラメントの糸に成形することもできる。さらに、クロロホルムやジクロロメタンに本発明の材料を溶解させ、2～5%の濃度に調整したものを、n-ヘキサン、メチルアルコール、エチルアルコールなどの溶媒中へ注射器状のノズルから押出しポリマーを
- 15 凝固させて糸状に成形するいわゆる湿式紡糸によっても糸状に成形することができる。また得られた糸は編機を用いて編糸にすることもできる。各成形法で成形した糸は成形直後は非晶状態（アモルファス状態）なので、ガラス転位温度（ T_g ）付近から上の温度で糸の軸方向に延伸することにより、そして十分
- 20 に結晶化が進むまでそのままの延伸状態で保つことにより完全

に延伸配向処理が行なわれ、縫合糸として十分強度をもつ糸に仕上がる。

これらの糸は、ステアリン酸カルシウムを表面にコートするなどの表面処理を行なうなどの公知の縫合糸に適用されている
5 処理を行なうことができる。さらに縫合針を嵌合等の方法によってとりつけ、針付縫合糸とすることができる。

(2) メッシュ・プレジェットへの成形法について

先に述べた縫合糸への成形法によって得た糸を用いて、織機で布状に織ったり、糸まり状にまるめたり、フェルタイザーを用いて不織布をつくり、形を整えることによりメッシュやプレ
10 ジェットにすることができる。

(3) ステープル・クリップへの成形法について

本発明の材料は融点をもつもので熱成形できることは先に述べたが、成形温度を融点プラス10～30℃高くすることによって所望の形状のステープル、クリップに射出成形することが可能である。
15

このようにして成型された本発明の医療用軟質部材は、滅菌されて所定の用途に適用されるわけであるが、滅菌方法には特に限定はなく、オートクレーブ滅菌、紫外線滅菌、γ線、電子
20 線等の電離放射線滅菌、エチレンオキサイド等によるガス滅

菌、アルコール等による薬品滅菌等、各種の公知の滅菌方法でよい。

実施例

以下、本発明の医療用軟質部材の具体的実施例を挙げ、本発明をより詳細に説明する。

〔実施例 1〕

ポリ（３－ヒドロキシブチレート）（ $M_w=670,000$ Aldrich社製）とグリセロールトリラウレート（東京化成㈱製）とを、
80：20の重量比でクロロホルム中に溶解、混合し、その後
10 にクロロホルムを蒸発することにより厚さ2 mmのシートを得た。

得られたシートをカッタで切断してペレットを作製し、このペレットを原料として、押出成形機プラストミル（㈱東洋精機製作所製）を用いてダイ温度175℃で押出成型を行い、外径
15 6 mm、内径4 mmのチューブを得た。

なお、成型上は何のトラブルも発生せず、また得られたチューブは腰の強い軟質チューブであった。

得られた軟質チューブを用い第4図に示されるような輸液
セット10を組み立てた。輸液セット10においては、軟質
チューブ12は作製した本発明の医療用軟質部材による軟質
チューブで、他の部材は従来の部材である。これを従来の包装
5 用袋に入れて封をした後、コバルト60を線源とする γ 線を1
Mrad照射して滅菌を行った。

この輸液セット10に、500mlの生理食塩水（テルモ（株）
製 テルモ生食）を10ml/minの流速で流したが、特に
問題は起きなかった。

10 使用後の輸液セット10を、神奈川県足柄上郡中井町の土中
に埋め、6か月後に掘り起こしたところ、本発明の医療用軟質
部材による軟質チューブ12は完全に分解して原形をとどめて
いなかった。

これに対し、ビン針、点滴筒、クレンメ等の従来の部材から
15 なる部位は、元の形態のままであった。

[実施例2]

グリセロールトリラウレートグリセロールトリアセテート
（東京化成（株）製）とし、ポリ（3-ヒドロキシブチレート）と
の混合比を70:30として実施例1と同様にしてペレットを
20 作製し、このペレットを原料としてダイ温度160℃で実施例

1 と同様に外径 6 mm、内径 4 mmの軟質チューブを得た。なお、成型上は何のトラブルも発生せず、また、得られた軟質チューブは可撓性に富んだ軟質チューブであった。

この軟質チューブを用いて、実施例 1 と同様の輸液セットを 5 作製し、同様の実験を行なったところ、使用には何ら問題はなく、また、土中で 6 か月経た後には軟質チューブは完全に分解して原形をとどめていなかったが、ピン針、点滴筒、クレンメ等の従来の部材からなる部位は、元の形態のままであった。

[比較例 1]

10 グリセロールトリラウリレートを使用しない以外には実施例 1 と同様にしてチューブを作製したが、得られたチューブには柔軟性が無く、すぐに折れてしまうため、輸液セットとして組み立てることができなかった。

[実施例 3]

15 ポリ(3-ヒドロキシブチレート) (Aldrich 社製) とグリセロールトリブチレート (東京化成製) とを、70 : 30 の重量比でクロロホルム中に溶解、混合し、実施例 1 と同様にしてペレットを得た。

このペレットを原料として、実施例 1 と同様の押出成形機に 20 インフレーション成形用のダイを取りつけて、ダイ温度 165

℃でインフレーション成型を行い、厚さ0.4mmのシートを得、ヒートシール法によって第5図に示されるような軟質バッグ14に加工した。なお、接続したチューブは実施例2で作製したものを用了。

- 5 成型上は何のトラブルも発生せず、また得られた軟質バッグ14は可撓性に富んだものであった。

この軟質バッグ14に100mlの生理食塩水（テルモ[®]製テルモ生食）を充填し、これを121℃で20分間オートクレーブ滅菌した。

- 10 これを室温で1か月保存して目視で観察したところ、内容液（生理食塩水）に変化、異物は認められなかった。また、軟質バッグ14は柔軟性も維持され、通常の使用に十分耐えられる状態であった。

- その後、生理食塩水を排出し、この軟質バッグ14を神奈川県足柄上郡中井町の土中に埋め、6か月後に掘り起こしたところ、完全に分解して原形をとどめていなかった。

[比較例2]

- ストレート塩化ビニル（鐘ヶ淵化学[®]製 S1001）
100重量部に対してフタル酸ジオクチル50重量部を配合
20 し、その他酸化防止剤等を通常通り配合し、実施例3と同様の

インフレーション成形によって軟質ポリ塩化ビニルシートを得た。この軟質ポリ塩化ビニルシートを高周波シールによって加工し、図3に示されるものと同様の軟質バッグを得た。

得られた軟質バッグを、実施例3と同様の土中に埋め、6か月後に掘り起こしたところ、特に外観上の変化は認められなかった。

【実施例4】

ポリ(3-ヒドロキシブチレート)の代わりに(3-ヒドロキシブチレート)-(3-ヒドロキシバリレート)共重合体
10 (3-ヒドロキシブチレートモル分率83% $M_w = 800,000$ Aldrich社製)を用いた以外は、実施例1と同様(ただしダイ温度は150℃)にして本発明の医療用部材の軟質チューブを成型した。

この軟質チューブを用いて、実施例1と同様に輸液セットを
15 作製し、同様の実験を行ったところ、使用には何ら問題はなく、また、土中で6か月経た後には軟質チューブは完全に分解して原形をとどめていなかったが、ビン針、点滴筒、クレンメ等の従来の部材からなる部位は、元の形態のままであった。

【実施例5】

20 ポリ(3-ヒドロキシブチレート) ($M_w = 670,000$ Aldrich

社製)、グリセロールトリブチレート(東京化成㈱製)、ポリエチレンテレフタレート(旭化成工業㈱製 サンペット 3150G)、および酸化防止剤(チバガイギー社製 イルガノックス1010)を80:20:20:1(重量比)の割合
5 で混合して、実施例1で用いた押出成形機に直接入れて棒状に押出したのちカットしてペレットを得た。さらにこのペレットを用いてダイ温度215℃でインフレーション成形を行なって厚み0.4mmのインフレーションシートを得た。

このシートを用いて実施例3と同様にして軟質バッグを作製
10 した。以上の工程は特に問題なく行なうことができた。

また、できた軟質バッグは実施例3のものよりも腰が強く破れにくく、表面に傷のつきにくいものであった。

生理食塩水を充填して、オートクレーブ滅菌をして、室温で
1 か月間放置した後に目視で観察したところ内容物、軟質バ
15 グ共に特に異状はなかった。

内容物を排出後、この軟質バッグを実施例1と同様の土中に
6 か月間埋めておくと、元の形状はわかるがボロボロに分解されていた。しかし、ポリエチレンテレフタレートと思われる粉末は少量認められた。

[実施例 6]

ポリ(3-ヒドロキシブチレート) (Mw=670,000 Aldrich社製) とグリセロールトリブチレート(東京化成(株)製) とを、80:20の重量比でクロロホルム中に溶解、混合し、その後5にクロロホルムを蒸発することにより厚さ2mmのシートを得た。

得られたシートをカッタで切断してペレットを作製し、このペレットを原料として、小型少量押出成形機(株オオバ製作所製)を用い、シリンダー部分の温度178℃、ダイ温度17610℃の成形温度で、内径0.5mmのノズルより押出し、糸状物を得た。得られた糸状物はただちに液体窒素で急冷した。

急冷を終了した糸状物は、次いで、延伸処理装置を用い、室温(約29℃)で破断する直前まで延伸し、10倍以上の長さとした。

15 これを60℃のオーブン内で3時間熱処理し、外径0.1mmのしなやかな糸状物(縫合糸)が得られた。

このようにして得られた糸状物をEOGで滅菌した後、協和時計工業社製のベアー縫合針(丸針、強彎、0号)に取り付け、ラットの背中皮膚の縫合を行い、更に2週間後に抜糸を20行ったが、何の問題もなく使用することができた。

また、使用しなかった糸片を神奈川県足柄上郡中井町の土中（表層より約 10 cm）に埋め、2 か月後に掘り起こしたところ、原形がほとんど解らないくらいに分解されているのが観察された。

5 【実施例 7】

グリセロールトリブチレートの代わりにグリセロールトリカプロエート（東京化成製）を用いた以外は、前記実施例 6 と同様にして、外径 0.1 mm のしなやかな縫合糸を得た。

同様にラットの縫合を行ったところ、使用にはなんら問題は
10 なく、また、同様に土中に埋めたところ、原形がほとんど解らないくらいに分解されていた。

 【実施例 8】

グリセロールトリブチレートの代わりにグリセロールモノステアレート（東京化成製）を用いた以外は、前記実施例 6 と
15 同様にして、外径 0.11 mm のしなやかな縫合糸を得た。

同様にラットの縫合を行ったところ、使用にはなんら問題は
 なく、また、同様に土中に埋めたところ、原形がほとんど解らないくらいに分解されていた。

 【実施例 9】

20 押出成形機のダイ径を 0.5 mm から 0.3 mm の 6 穴のマルチ

ホールに変更した以外は、前記実施例 6 と同様にして、延伸配向処理済の外径 0.01 ~ 0.03 mm の糸状物を作製した。

この糸状物を 1 g とって内径 0.8 cm の試験管に入れ、上からガラス棒で押し付ける様にしてフェルト状物を得た。

- 5 このフェルト状物をラット腹腔内に臓器に接触するように装入したが、1 か月経過してもラットには何ら問題は生じなかった。

また、余ったフェルト状物を実施例 6 と同様に土中に埋めたところ、2 か月後には同様に原形がほとんど解らないくらいに
10 分解されていた。

[実施例 10]

前記実施例 6 と同様にして作製したペレットを原料として、小型少量射出形成機（アールグ社製）を用いて図 1 に示されるようなステープルを作製した。

- 15 得られたステープルをラットの背中皮膚の傷口の閉鎖に用いたところ、何の問題もなく使用することができた。また、同様のステープルを実施例 6 と同様に土中に埋めたところ、2 か月後には同様に原形がほとんど解らないくらいに分解されていた。

[実施例 11]

実施例 7 と同様にして作製したペレット 1.0 g を 30 ml のクロロホルムに溶解して、シャーレ上で厚さ 0.6 mm のキャスト膜を作製した。このキャスト膜を 30 × 30 mm の大きさに
5 切り出し、E O G 滅菌した後、ラット腹腔内の皮膚の傷口と腸との間に挿入して癒着防止膜とした。

1 か月後に再開腹したところ、傷口はほぼ完治しており、傷口と内部臓器との癒着も見られなかった。なお、キャスト膜はほぼ原形をとどめていた。また、使用しなかったキャスト膜
10 を、実施例 6 と同様に土中に埋めたところ、2 か月後には同様に原形がほとんど解らないくらいに分解されていた。

産業上の利用可能性

本発明の医療用軟質部材は、良好な生分解性を有する所定の樹脂組成物を材料として用いることにより、優れた生分解性を
15 有し、使用後滅菌して埋め立てや海中等に廃棄して環境中に放置することにより短時間で分解して環境汚染等の原因となることがない。

しかも加工性、経済性、生態系および生体適合性等にも優れているので、各種の医療用用途、特に使い捨ての医療用軟質部

材や生体内埋込材料として好適に適用される。

請 求 の 範 囲

(1) ポリヒドロキシアルカノエート、あるいはその共重合体、またはこれらの混合物を主成分とし、かつ脂質化合物を0.01～60重量%を含有する樹脂組成物を含む材料から
5 少なくとも一部が成型されることを特徴とする医療用軟質部材。

(2) 前記ポリヒドロキシアルカノエートが、ポリ(3-ヒドロキシアルカノエート)、ポリ(4-ヒドロキシアルカノエート)、ポリ(5-ヒドロキシアルカノエート)から選ばれてな
10 る1以上である請求項1に記載の医療用軟質部材。

(3) 筒状の形状を有する請求項1または2に記載の医療用軟質部材。

(4) 輸液セット、輸血セット、血液回路、カテーテルのいずれかの、少なくとも一部を構成する請求項3に記載の医療用軟
15 質部材。

(5) 袋状形状を有する請求項1または2に記載の医療用軟質部材。

(6) 前記袋状物が血液バッグ、輸液バッグ、透析液バッグ、経腸栄養剤バッグのいずれかである請求項5に記載の医療用軟
20 質部材。

(7) 糸状、織布状、および不織布状のいずれかの形状を有する請求項 1 または 2 に記載の医療用軟質部材。

(8) 前記糸状、織布状、および不織布状物によって少なくとも一部が形成される縫合糸、メッシュ、パッチ、プレジエツ
5 ト、補綴材のいずれかである請求項 7 に記載の医療用軟質部材。

(9) ステープル、クリップ、癒着防止膜のいずれかである請求項 1 または 2 に記載の医療用軟質部材。

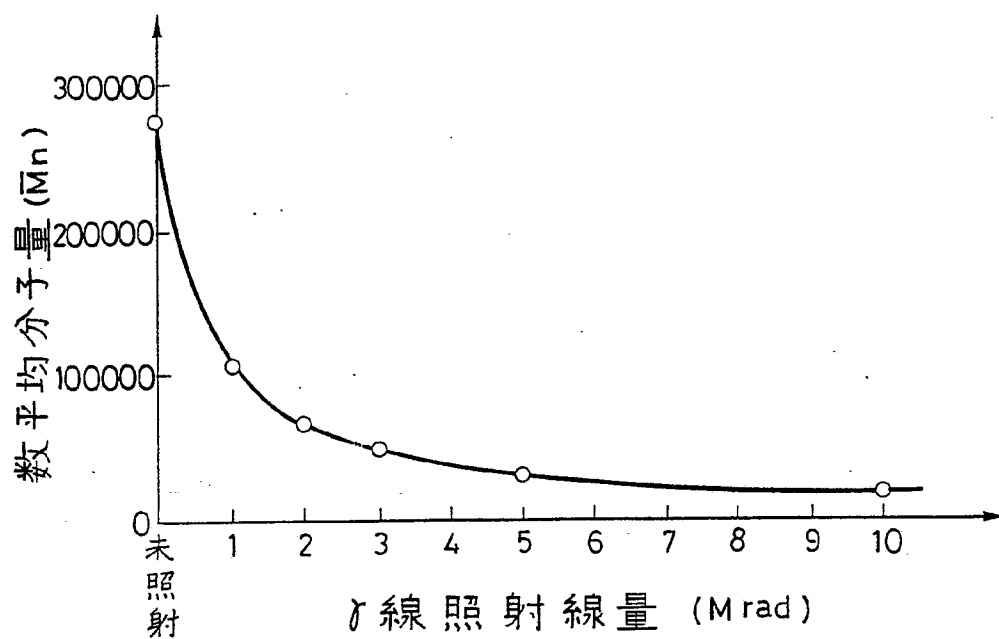
$\frac{1}{4}$
FIG. 1

FIG. 2

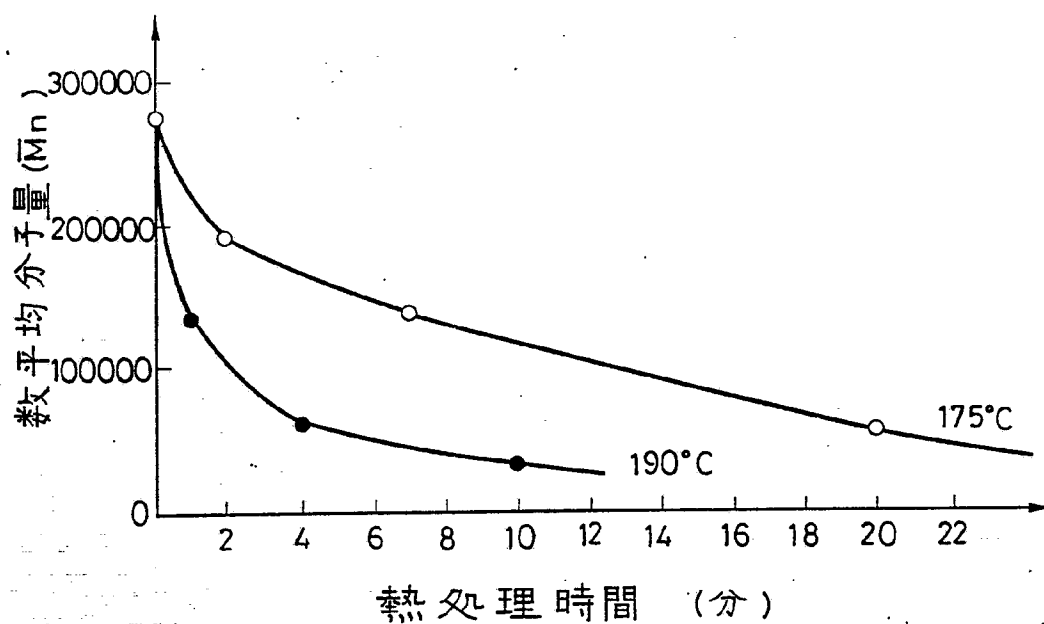


FIG. 3

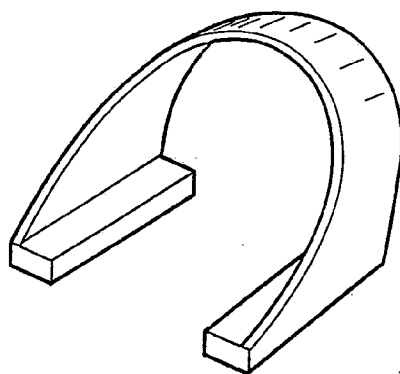


FIG. 4

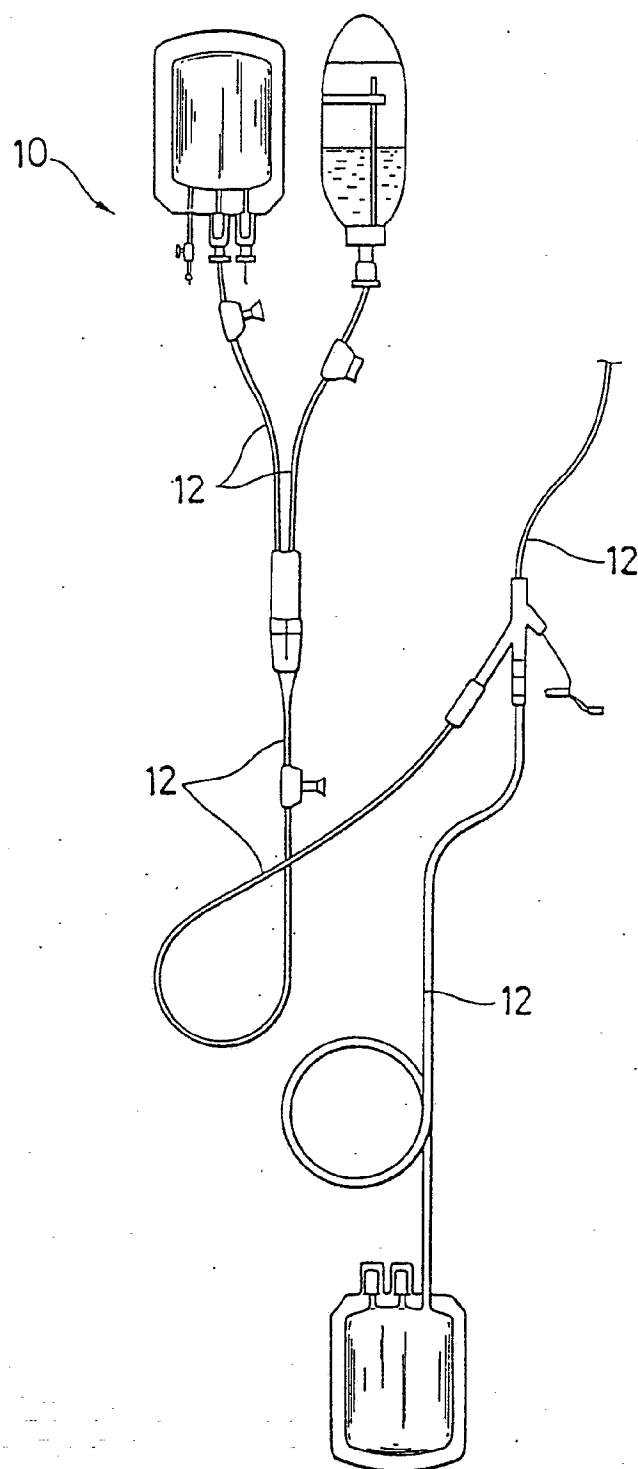
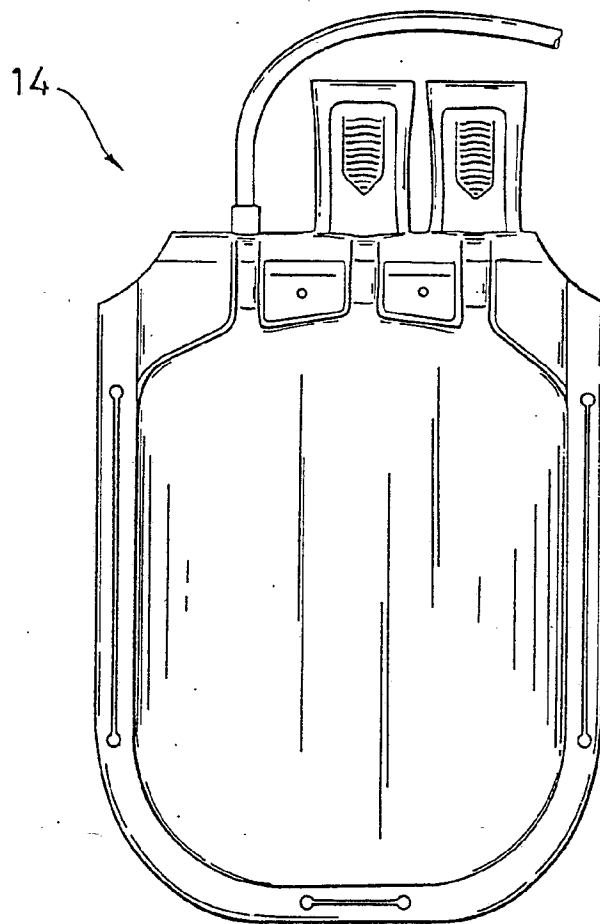


FIG. 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00749

| | | |
|---|--|-------------------------------------|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | |
| Int. Cl ⁵ A61L29/00, A61L31/00 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched ⁷ | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| IPC | A61L15/00, A61L17/00, A61L27/00, A61J1/00, A61M1/00, A61M5/00, A61M25/00, A61L29/00, A61L31/00 | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸ | | |
| Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1992 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1992 | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ | | |
| Category ¹⁰ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ |
| X | JP, A, 64-48820 (Mitsubishi Kasei Corp.), February 23, 1989 (23. 02. 89), & EP, A, 304293 & US, A, 4876311 | 1-9 |
| A | JP, A, 3-187386 (Beringer Ingerheim KG.), August 15, 1991 (15. 08. 91), & EP, A, 432443 & DE, A, 3937649 | 1-9 |
| A | JP, A, 2-209918 (Nippon Shoji K.K.), August 21, 1990 (21. 08. 90), (Family: none) | 1-9 |
| A | JP, A, 63-82665 (Kanae K.K.), April 13, 1988 (13. 04. 88), (Family: none) | 1-9 |
| A | JP, A, 61-8107 (Mitsubishi Rayon Co., Ltd.), January 14, 1986 (14. 01. 86), (Family: none) | 1-9 |
| A | JP, A, 59-100131 (American Cyanamid Co.), June 9, 1984 (09. 06. 84), & US, A, 4438253 & EP, A, 108912 | 1-9 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report | |
| August 13, 1992 (13. 08. 92) | September 8, 1992 (08. 09. 92) | |
| International Searching Authority | Signature of Authorized Officer | |
| Japanese Patent Office | | |

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

& CA, A, 1205235

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers . . . , because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers . . . , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers . . . , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

| | | |
|---|---|----------|
| I. 発明の属する分野の分類 | | |
| 国際特許分類 (IPC) | | |
| Int. Cl. ⁸ | | |
| A 61 L 29 / 00, A 61 L 31 / 00 | | |
| II. 国際調査を行った分野 | | |
| 調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料 | | |
| 分類体系 | 分類記号 | |
| IPC | A 61 L 15 / 00, A 61 L 17 / 00, A 61 L 27 / 00, A 61 J 1 / 00, A 61 M 1 / 00, A 61 M 5 / 00, A 61 M 25 / 00, A 61 L 29 / 00, A 61 L 31 / 00 | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの | | |
| 日本国実用新案公報 1926-1992年 | | |
| 日本国公開実用新案公報 1971-1992年 | | |
| III. 関連する技術に関する文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー※ | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 |
| X | JP, A, 64-48820 (三菱化成株式会社), 23. 2月. 1989 (23. 02. 89), & EP, A, 304293 & US, A, 4876311 | 1-9 |
| A | JP, A, 3-187386 (ベーリンガー インゲルハイム コマンディットゲゼルシャフト), 15. 8月. 1991 (15. 08. 91), & EP, A, 432443 & DE, A, 3937649 | 1-9 |
| A | JP, A, 2-209918 (日本商事株式会社), 21. 8月. 1990 (21. 08. 90), (ファミリーなし) | 1-9 |
| A | JP, A, 63-82665 (株式会社 カナエ), 13. 4月. 1988 (13. 04. 88), (ファミリーなし) | 1-9 |
| A | JP, A, 61-8107 (三菱レイヨン株式会社), | 1-9 |
| <p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリーの文献</p> | | |
| IV. 認 証 | | |
| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 | |
| 13. 08. 92 | 08.09.92 | |
| 国際調査機関 | 権限のある職員 | 407038 |
| 日本国特許庁 (ISA/JP) | 特許庁審査官 橋 本 伝 一 | |

第2ページから続く情報

| | | |
|---|---|-----|
| A | <p>(欄の続き)</p> <p>14. 1月. 1986 (14. 01. 86), (ファミリーなし)</p> <p>JP, A, 59-100131 (アメリカン・サイアナミッド・カンパニー),</p> <p>9. 6月. 1984 (09. 06. 84),</p> <p>&US, A, 4438253&EP, A, 108912</p> <p>&CA, A, 1205235</p> | 1-9 |
|---|---|-----|

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。